

DGHO 

DEUTSCHE GESELLSCHAFT
HÄMATOLOGIE UND ONKOLOGIE

Leitlinien

Maligne Lymphome

Stand Februar 2007

Impressum

Die Broschüre Leitlinien Maligne Lymphome wird von der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. herausgegeben.

Kontakt:

Hauptstadtbüro der DGHO, Albrechtstraße 10 Hof, 10117 Berlin,
Telefon: 030 / 28 87 96 84, Telefax: 030 / 28 87 98 95,
eMail: dgho-berlin@dgho.de, Internet: www.dgho.de

Geschäftsführender Vorsitzender der DGHO:

Prof. Dr. med. G. Ehninger, Direktor der Medizinischen Klinik I,
Universitätsklinikum, Technische Universität Dresden,
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Telefax: 0351 / 458-5362, eMail: ehninger@dgho.de

Vorsitzender:

Dr. med. F. Overkamp, Praxis und Tagesklinik
für Internistische Onkologie und Hämatologie,
Springstraße 24, 45657 Recklinghausen
Telefax: 02361 / 90427-96, eMail: overkamp@dgho.de

Sekretär und Schatzmeister:

Prof. Dr. med. M. Freund, Direktor der Abteilung Hämatologie und Onkologie,
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universität zu Rostock,
Ernst-Heydemann-Straße 6, 18057 Rostock
Telefax: 0381 / 494-7422, eMail: freund@dgho.de

Produktion dieser Broschüre:

GMIHO mbH, Albrechtstraße 10 Hof, 10117 Berlin
Telefax: 030 / 28 87 98 95, eMail: info@gmiho.de
Steuernummer 37/266/20984 (FA für Körperschaften II Berlin)
Handelsregister HRB 101719 B (AG Charlottenburg)
Geschäftsführer Marco Rudolf



Hinweise:

Die Empfehlungen der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Dies gilt insbesondere auch für die vorliegende Broschüre.

Autoren, Herausgeber und GMIHO mbH übernehmen keine Gewähr für die Angaben in der Broschüre Leitlinien Maligne Lymphome.

Alle Rechte wie Nachdruck, auch von Abbildungen, Vervielfältigungen jeder Art, Vortrag, Funk, Tonträger und Fernsehübertragungen wie auch elektronische Veröffentlichung (insbesondere Internet) behält sich die DGHO vor.

Leitlinien Maligne Lymphome

Herausgeber: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.

Autoren: M. Dreyling, W. Hiddemann, L. Trümper, M. Pfreundschuh

Die Kosten einer Teilaufgabe wurden freundlicherweise von
Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, übernommen.

Inhalt

Vorwort	2
1. Allgemeiner Teil	3
1.1 Klassifikation	3
1.2 Klinisches Bild, Diagnoseverdacht	3
1.3 Diagnose	3
1.4 Differentialdiagnosen	6
1.5 Stadieneinteilung	6
1.6 Erstuntersuchung	7
1.7 Verlaufskontrollen	8
2. Spezieller Teil	9
2.1. Lymphome der B-Zell-Reihe	9
2.1.1 Haarzellenleukämie	9
2.1.2 M. Waldenström	10
2.1.3 Marginalzonenlymphom	10
2.1.4 Follikuläre Lymphome	12
2.1.5 Mantelzell-Lymphom	14
2.1.6 Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	15
2.1.7 Mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom	17
2.1.8 Burkitt-Lymphom und Präkursor B-lymphoblastisches Lymphom	17
2.1.9 HIV-assoziierte Lymphome	18
2.2. Maligne Lymphome der T-Zell-Reihe	19
2.2.1 Kutane T-Zell-Lymphome: Mycosis fungoides/Sézary-Syndrom	19
2.2.2 Periphere T-Zell-Lymphome (nicht anderweitig spezifiziert)	20
2.3 Angioimmunoblastisches Lymphom	21
2.4 Extranodales NK/T Zell Lymphom vom nasalen Typ	21
2.5 Großzellig-anaplastisches Lymphom (T- und Null-Zell-Typ)	22
2.6 Vorläufer-T-lymphoblastisches Lymphom	22
Literatur	23
Anschriften der Verfasser	26
Notizen	27

Vorwort

Die Diagnostik und Therapie der lymphoproliferativen Erkrankungen stellt eine medizinische und wissenschaftliche, aber auch menschliche Herausforderung dar, mit der sowohl der Hausarzt in der niedergelassenen Praxis als auch der fachärztliche Kollege im Krankenhaus konfrontiert ist. Diese fachliche Herausforderung erfordert ein umfassendes Wissen über die Symptomatik der Erkrankung und die fachgerechten diagnostischen Maßnahmen sowie ein detailliertes Wissen über ein breites Spektrum therapeutischer Strategien.

Gerade auf dem Gebiet der malignen Lymphome wurden in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte in der Diagnostik und Therapie erzielt. Mit der aktuellen WHO-Klassifikation, die auf der von Karl Lennert geprägten Kiel-Klassifikation aufbaut, liegt eine Charakterisierung der Lymphom-Subtypen vor, die morphologische, aber auch die zugrunde liegenden molekularen Veränderungen berücksichtigt. Therapeutisch sind neben der konventionellen Chemotherapie auch dosisintensivierte Ansätze mit autologer Stammzell-Transplantation und zelluläre immuntherapeutische Strategien (allogene Stammzell-Transplantation) als klinische Therapieoptionen etabliert. Darüber hinaus sind biologische Modifier (z. B. Interferon- und Lymphozyten-spezifische Antikörper) im Rahmen eines multimodalen Konzepts einer alleinigen Chemotherapie überlegen. Aktuell sind mit den wirkungsverstärkten Antikörpern (Radio- bzw. Chemo-Immunotherapie) und spezifischen molekularen Strategien (z. B. Proteasome-Inhibitoren, Proteinkinase-Inhibitoren) Substanzen in Erprobung, die eine weitere Verbesserung der Lymphomtherapie in Aussicht stellen.

Die vorliegende Leitlinie der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. versucht, einen kurzen und prägnanten Überblick über die aktuelle Behandlung maligner Lymphome für den Allgemein-Internisten und den erfahrenen Hämato-Onkologen zu geben. Trotz der Bemühungen aller Autoren, den neuesten Kenntnisstand zu vermitteln – alle Kapitel sind in den letzten Monaten noch einmal aktualisiert worden – ist es für den Leser der einzelnen Kapitel gerade auf einem so rasch entwickelnden Fachgebiet notwendig, sich auch weiterhin kontinuierlich über den aktuellen Wissensstand zu informieren.

Wir hoffen, dass diese Broschüre zur erfolgreichen Behandlung maligner Lymphome zum Wohle unsere Patienten beitragen möge.

M. Dreyling

München, im Juli 2007

1. Allgemeiner Teil

1.1 Klassifikation

Die malignen Lymphome umfassen eine heterogene Gruppe bösartiger Krankheiten des lymphatischen Systems. Die maligne Zellpopulation lässt sich von korrespondierenden Zellen der normalen Lymphopoese ableiten. Neue Erkenntnisse zur Pathogenese und neue diagnostische Techniken (Immunphänotypisierung, molekulare Analytik) bilden zusätzlich zur Morphologie die Grundlage der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die zwischen Lymphomen der B- und T-Zell-Reihe sowie jeweils Lymphomen der Vorläuferzellen der Lymphopoese und reifzelligen Lymphomen unterscheidet [16]. Genomische Veränderungen sind in der WHO Klassifikation als Kriterien mitaufgeführt, darüberhinaus (Array Analyse) aber noch nicht in den klinischen Alltag eingeführt. In Tabelle 1 ist die WHO-Klassifikation der früheren Kiel-Klassifikation gegenübergestellt.

In der Praxis hat sich die Einteilung „indolent“ (langsam progredient, teilweise „watch and wait“ gerechtfertigt) vs. „aggressiv“ (rasch progredient, in aller Regel Therapieindikation) bewährt.

Die übergreifenden Prinzipien der Stadieneinteilung und der Diagnostik sind im Folgenden dargestellt. Die differenzierte Diagnostik und Klassifikation ist Grundlage krankheitsspezifischer Therapieverfahren, die im speziellen Teil für jede Lymphomentität im Einzelnen aufgeführt werden.

1.2 Klinisches Bild, Diagnoseverdacht

- persistierende und/oder progrediente, meist schmerzlose Lymphknotenvergrößerungen
- Splenomegalie, seltener Hepatomegalie
- extralymphatische Infiltrate (z. B. HNO-Bereich, Gastrointestinaltrakt, Haut, ZNS)
- Allgemeinsymptome (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß = sog. „B-Symptome“)
- Beeinträchtigung der Hämatopoese: Anämie - Abgeschlagenheit und Müdigkeit; Thrombozytopenie - vermehrte Blutungsneigung, Petechien; Granulozytopenie, Hypogammaglobulinämie - Infektneigung

1.3 Diagnose

Zur Sicherung der primären Diagnose ist die histologische Befundung von bioptisch gewonnenem Gewebsmaterial (Lymphknotenbiopsie, nur in Ausnahmefällen von Knochenmark) einschließlich Immunhistochemie obligat. Wenn möglich, sollte Frischmaterial für die zytogenetische und molekularbiologische Analyse asserviert werden. Die alleinige zytologische Untersuchung (Feinnadelpunktion, Knochenmarkaspirat) ist mit Ausnahme von rein leukämischen Verlaufsformen unzureichend.

1. Allgemeiner Teil

Tabelle 1: Klassifikation der malignen Lymphome der B-Zell-Reihe.

Aktualisierte Kiel-Klassifikation 1988	WHO-Klassifikation
B-lymphoblastisch	Vorläuferzell-Lymphome Vorläuferzell-B-lymphoblastische Leukämie/Lymphome
B-lymphozytisch, B-CLL, B-prolymphozytisch	Periphere Lymphome B-CLL, kleinzelliges lymphozytisches Lymphom B-Zell-prolymphozytische Leukämie
Lymphoplasmozytoides Immunozytom	B-CLL-Variante: mit monoklonaler Gammopathie/plasmozytoider Differenzierung
Lymphoplasmozytisches Lymphom/Immunozytom	Lymphoplasmozytisches Lymphom
Zentrozytisch	Mantelzell-Lymphom Variante: blastisches Mantelzell-Lymphom
Zentroblastisch-zentrozytisch, follikulär Zentroblastisch-zentrozytisch, follikulär Zentroblastisch, follikulär Zentroblastisch-zentrozytisch, diffus	Folikuläres Lymphom Grad 1, 2 und 3 Grad 3 Diffuse Variante Kutanes follikuläres Keimzentrumslymphom
Monozytoid, einschließlich Marginalzonenlymphom	Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ Nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom Marginalzonen-B-Zell-Lymphom der Milz
Haarzell-Leukämie	Haarzell-Leukämie
Plasmazytisch	Plasmazellmyelom/Plasmozytom
Zentroblastisch (monomorphe, polymorphe und multilobulierte Subtypen)	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom Varianten: zentroblastisch, immunoblastisch, T-Zell- oder histiozytenreich, anaplastisch großzelliges
B-immunoblastisch	
B-großzellig anaplastisch (Ki-1+)	
	Mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom Primäres Ergußlymphom
Burkitt	Burkitt-Lymphom Atypisches (pleomorphes) Burkitt-Lymphom

1. Allgemeiner Teil

Tabelle 2: Klassifikation der malignen Lymphome der T-Zell-Reihe.

Aktualisierte Kiel-Klassifikation 1988	WHO-Klassifikation
	Vorläuferzell-Lymphome
T-lymphoblastisch	Vorläuferzell-T-Zell-lymphoblastische Leukämie/Lymphom
	Periphere Lymphome
T-lymphozytisch, CLL Typ, T-prolymphozytische Leukämie	T-Zell-CLL, prolymphozytische Leukämie
	T-Zell-großzelliges granuliertes lymphozytisches Lymphom
	Aggressive NK-Zell-Leukämie
Kleinzelliges zerebriformes Lymphom (Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom)	Mycosis fungoides/Sézary-Syndrom
T-Zonen-Lymphom	Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert
Lymphoepitheloides Lymphom	
Pleomorphes kleinzelliges T-Zell-Lymphom	Subkutanes Pannikulitis-ähnliches T-Zell-Lymphom
Pleomorphes intermediäres und großzelliges T-Zell-Lymphom	
T-immunoblastisch	Hepatosplenisches gamma-delta T-Zell-Lymphom
Angioimmunoblastisch (AILD, LgX)	Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
	Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasal und nasaler Typ
	Enteropathie-typisches T-Zell-Lymphom
Pleomorphes kleinzelliges T-Zell-Lymphom HTLV1+	Adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom (HTLV1+)
Pleomorphes intermediäres und großzelliges T-Zell-Lymphom HTLV1+	
T-großzellig anaplastisch (Ki-1+)	Anaplastisches großzelliges Lymphom, primär systemisch
T-immunoblastisch HTLV1+	primäre kutane CD30-positive T-Zell-proliferative Erkrankung

1. Allgemeiner Teil

Tabelle 3: Klassifikation der kutanen T-Zell-Lymphome [4].

1. Vorläufer-T-Zell-Neoplasie
T-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie
2. periphere T-Zell-Lymphome
T-CLL
Mycosis fungoides
Sézary-Syndrom
pagetoide Retikulose
pleomorphes klein-, mittel- und großzelliges Lymphom (HTLV-1)
T-immunoblastisch
3. andere Formen kutaner lymphoproliferativer Erkrankungen
granulomatöse „Slack skin“-MF
lymphomatoide Papulose
systemische Angioendotheliomatose (angiotropes Lymphom)
syringolymphoide Hyperplasie mit Alopezie
subkutanen (lipotropes) T-Zell-Lymphom
TCR-positives T-Zell-Lymphom
Non-B-/Non-T-CD4+/CD56+-kutanen Lymphom

1.4 Differentialdiagnosen

Lymphknotenvergrößerung bei:

- unspezifischer Lymphadenitis
- Metastasen solider Tumoren
- systemischer Lupus Erythematodes; Sarkoidose
- Tuberkulose, Toxoplasmose, HIV-, EBV-, CMV-Infektion

1.5 Stadieneinteilung

Nach der Ann Arbor Klassifikation werden folgende Stadien unterschieden:

- I Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
- II Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)
- III Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so daß ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/N/E)
- III1 subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten allein oder gemeinsam
- III2 subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder inguinaler Lymphknoten allein oder gemeinsam
- IV disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

1. Allgemeiner Teil

Zum lymphatischen Gewebe gehören: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyerscher Rachenring, Appendix.

Zervikale, axilläre und inguinale Lymphknotenvergrößerungen sowie Leber- und Milzvergrößerungen gelten als je eine Region.

Die Stadien erhalten den Zusatz „A“ bei Fehlen, „B“ bei Vorliegen von:

- nicht erklärbares Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$
- nicht erklärbares Nachtschweiß
- nicht erklärbarer Gewichtsverlust ($> 10\%$ des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten)

Die Ann Arbor Klassifikation gilt primär für nodale Lymphome, für extralymphatische Lymphome wurden spezielle Klassifikationen vorgeschlagen, die sich in der Praxis aber noch nicht durchgesetzt haben.

1.6 Erstuntersuchung

- Anamnese, insbesondere von B-Symptomen
- körperliche Untersuchung
- Zellzählung, Differenzialblutbild, Retikulozyten
- BSG, Elektrophorese, Gesamteiweiß
- GOT, GPT, AP, γ -GT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure, Blutzucker
- LDH, β_2 -Mikroglobulin
- Immunfixation
- Quick-Wert, PTT
- Coombs-Test, ggf. weitere Hämolyseparameter
- Oberflächenmarker durch FACS-Analyse (nur bei leukämischen Verlauf)
- Knochenmarkzytologie^{*#}, Knochenmarkhistologie^{*#}
- Lymphknotenbiopsie^{*}
- CT Hals/Thorax/Abdomen
- ergänzt durch Sonographie zur Verlaufskontrolle
- bei hochcervikalem Befall aggressiver Lymphome: Liquorpunktion, HNO-ärztliche Untersuchung
- bei klinischer Symptomatik: Gastroskopie, Koloskopie (speziell: MALT, MCL); Röntgenuntersuchung und/oder Szintigraphie des Skeletts
- PET nur bei fraglichen Befunden in der bildgebenden Diagnostik und klinischen Konsequenzen (bei positivem Befund histologische Sicherung obligat!)
- Echokardiogramm (vor anthrazyklinhaltiger Therapie), Kreatinin-Clearance, Audiogramm (vor platinhaltiger Therapie)

* bei CLL und Mycosis fungoides entbehrlich

nicht bei „watch and wait“-Strategie unabhängig vom Vorliegen einer KM-Infiltration

1. Allgemeiner Teil

1.7 Verlaufskontrollen

Unter und unmittelbar nach Therapie (Therapiekontrolle, Erkennung von Komplikationen und Nebenwirkung)

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Zellzählung, Differenzialblutbild, LDH
- Leber- und Nierenfunktionsparameter, ggf. weitere Labordiagnostik zur Therapieüberwachung und Komplikationskontrolle

Therapiebewertung (Zytoreduktion, Nebenwirkungen) nach jedem 2.-3. Zyklus einer zytostatischen Therapie sowie bei Verdacht auf Progression oder Komplikation:

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Kontrolle initial pathologischer Befunde, soweit zur Entscheidungsfindung erforderlich
- Ausschluss von Therapiekomplikationen (Leber- Nierenparameter; bei klinischem Verdacht Echokardiographie, Röntgen Thorax, ggf. Lungenfunktion, Audiogramm)

Verlaufskontrollen nach Abschluss der Therapie in 3-6monatigen, ab dem vierten Jahr in zwölfmonatigen Abständen (Remissionsüberwachung bzw. Rezidiverkennung, Erkennung von Langzeittoxizität):

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Zellzählung, Differenzialblutbild
- LDH, Leber und Nierenfunktionsparameter
- Kontrolle initial pathologischer Befunde (bildgebende Verfahren)
- PET bzw. PET-CT nur bei klinischen Konsequenzen bzw. in klinischen Studien (bei positivem Befund histologische Sicherung obligat!)
- weiterführende Diagnostik in Abhängigkeit von den initial und im Verlauf erhobenen Befunden

2. Spezieller Teil

2.1. Lymphome der B-Zell-Reihe

2.1.1 Haarzellenleukämie

Definition

Seltene Erkrankung des mittleren und höheren Lebensalters (medianes Erkrankungsalter 55 – 60 Jahre) mit einer Prävalenz für das männliche Geschlecht (M : F = 4 : 1). Pathogenetisch liegt die Transformation früher Stammzellen der B-Zell-Reihe zugrunde.

Klinisches Bild

Typisch ist die Kombination von Splenomegalie und peripherer Panzytopenie. Oft ist das Knochenmark nicht oder nur schlecht aspirierbar. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Panzytopenie kann die Infektanfälligkeit, seltener auch die Blutungsneigung erhöht sein.

Diagnose

Die Diagnose beruht auf der Untersuchung von Blut und Knochenmark (charakteristische Histologie!):

1. typische Morphologie von „Haarzellen“
2. Immunphänotyp mit Expression von B-Zell-Markern, CD11c und CD103 (cave: Variante!)
3. (positive tartratesistente saure Phosphatasereaktion)

Wichtigste Differentialdiagnosen

Splenisches Marginalzonenlymphom, lymphoplasmozytisches Lymphom, CLL, aplastische Anämie.

Stadieneinteilung

Eine Stadieneinteilung ist nicht gebräuchlich.

Diagnostik

Die initiale Diagnostik umfasst die in 1 dargestellten Schritte unter Verzicht auf Lymphknotenbiopsie, computertomographische Untersuchungen von Thorax und Abdomen, HNO-ärztliche Untersuchung und die erweiterte Diagnostik zur Stadieneinteilung.

Verlaufskontrollen

Siehe Allgemeiner Teil

Therapie

Aufgrund der günstigen Prognose ist die Therapie erst beim Auftreten von Symptomen indiziert:

1. behandlungsbedürftige Anämie
2. vermehrte Infektanfälligkeit
3. klinisch relevante Panzytopenie (z.B: Thrombozyten < 100.000/µl, Leukozyten < 2.000/µl)
4. B-Symptome
5. symptomatische Splenomegalie

Therapieverfahren

Cladribin (2-CDA) 0,1 mg/kg KG/Tag s.c. oder als Dauerinfusion über fünf bis sieben Tage. Wiederholung nur bei ungenügendem Ansprechen oder Wiederauftreten von krankheitsassoziierten Symptomen. Im Vergleich zu Interferon- α erzielt Cladribin höhere Remissionsraten und insbesondere Langzeitremissionen und ist daher die Standardtherapie, allerdings kann die anfängliche Panzytopenie und T-Zell Depletion zu infektiösen Komplikationen führen [12].

Im Rezidiv kann eine Rituximabtherapie eine erneute Remission erzielen.

2. Spezieller Teil

Interferon- α : Beginn mit 0,5 –1 Mio. IE pro Tag s.c.; Eintreten eines therapeutischen Effekts innerhalb von zwei bis drei Monaten. Nach Erreichen einer Remission Fortführung der Therapie für zwölf Monate. Wiederaufnahme der Interferonapplikation bei erneuten Krankheitszeichen.

Eine primäre Splenektomie ist nur selten bei sehr großer Milz oder Therapieversagen indiziert.

2.1.2 M. Waldenström

Klinisches Bild

Zugrunde liegend ist ein Lymphoplasmozytisches Lymphom. Der typischerweise vorhandene M-Gradient vom IgM-Typ verursacht Hyperviskositäts-bedingte oder kälteinduzierte Mikrozirkulationsstörungen. Coombs-positiv immunhämolytische Anämien und Thrombopathien sind häufig. Ein Knochenmarkbefall ist gegenüber dem nodalen Befall oft dominierend.

Diagnose

Siehe Allgemeiner Teil

Wichtigste Differentialdiagnosen

1. Cave: das lymphoplasmozytoide Lymphom wird der chronischen lymphatischen Leukämie zugeordnet
2. Plasmozytom
3. Andere Lymphomsubtypen

Diagnostik und Verlaufskontrollen

Siehe Allgemeiner Teil

Therapie

Die Therapie sollte bei klinischem Beschwerdebild bzw. einem drohenden Hyperviskositäts-syndrom eingeleitet werden. Allgemein werden Fludarabin- oder Chlorambucil-haltige Regime in der Primärtherapie eingesetzt (s. CLL). Die Kombination mit Rituximab führt zu höheren Ansprechraten und längeren Remissionen. Im Rezidiv ist die Therapie mit Purinanalog (Fludarabin) bzgl. der Remissionsrate und -dauer einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie signifikant überlegen [19]. Bei symptomatischen Hyperviskositätssyndrom kann eine Plasmapherese durchgeführt werden.

2.1.3 Marginalzonenlymphom

Definition

Die Marginalzonenlymphome (MZL) umfassen drei morphologisch und immunphänotypisch ähnliche Entitäten

- extranodales MZL (Mucosa-assoziiertes MZL/MALT-Lymphom, für das Bronchus-assoziiertes MZL wird auch der Begriff BALT, für das Haut-assoziierte MZL der Begriff SALT verwendet)
- nodales MZL (monozytoides Lymphom einschließlich des nodalen lymphoplasmozytischen Lymphom nach Kiel-Klassifikation)
- splenisches MZL (mit villösen Lymphozyten)

2. Spezieller Teil

Das MZL entsteht aus transformierten Zellen der Marginalzone des Lymphknotens und ist durch seine Proliferationsfähigkeit in nichtlymphatischen Geweben gekennzeichnet. Die Zellen exprimieren zytoplasmatische oder membranständige Immunglobuline und B-Zellmarker, aber nicht den T-Zellmarker CD5 oder den B-Zellvorläufermarker CD10. Häufig sind sie mit Autoimmunerkrankungen assoziiert (Sjögren-Syndrom, Hashimoto-Thyreoditis). Eine besondere Form sind MALT-Lymphome des Magens, die häufig durch eine chronische Infektion mit *Helicobacter pylori* verursacht werden.

Liegt der Übergang in ein hochmalignes Lymphom (in der Regel diffus großzellig) vor, so ist die sekundäre Transformation zusätzlich zu bezeichnen und die Therapiestrategie entsprechend auszurichten.

Klinisches Bild

Die klinische Symptomatik beruht auf nodalen (oder extranodalen) Manifestationen wie Hautinfiltraten oder Vergrößerungen von Speicheldrüsen, Schilddrüse oder anderen Strukturen. Bei MALT-Lymphomen des Magens treten Oberbauchbeschwerden, Erbrechen, Diarrhö und gelegentlich Blutungen auf.

Diagnose

Siehe Allgemeiner Teil: Wichtigste Differentialdiagnosen

Andere Lymphomsubtypen: siehe Allgemeiner Teil

Stadieneinteilung

Siehe Allgemeiner Teil zur Stadieneinteilung nodaler und gastrointestinaler Lymphome.

Diagnostik

Siehe Allgemeiner Teil. Bei MALT-Lymphomen des Magens ist die Bestimmung einer *Helicobacter pylori*-Besiedlung obligat. Zusätzlich sind Stufenbiopsien (auch aus makroskopisch unauffälligen Bereichen) zum Ausschluss eines multifokalen Befalls oder einer hochmalignen Lymphomkomponente sowie eine Endosonographie zur Bestimmung der Eindringtiefe und der Beteiligung regionärer Lymphknoten erforderlich.

Therapie

Bei niedrigmalignen MALT-Lymphomen des Magens in sehr frühen Stadien kann eine Eradikationsbehandlung von *Helicobacter pylori* zu einer Rückbildung des Lymphoms führen. Eine anschließende engmaschige Verlaufskontrolle ist obligat.

Die Mehrzahl von Marginalzonenlymphomen tritt in Stadien I und II auf. In diesen Fällen ist eine involved field-Bestrahlung indiziert. Behandlung der fortgeschrittenen Stadien III und IV wie bei follikulären Lymphomen.

Obwohl beim splenischen MZL häufig eine KM-Infiltration vorliegt, stellt beim im Vordergrund stehenden Milzbefall die Splenektomie die Therapie der Wahl dar.

2. Spezieller Teil

2.1.4 Follikuläre Lymphome

Definition

Das follikuläre Lymphom entspricht dem zentroblastisch/zentrozytischen Lymphom der Kiel-Klassifikation. Zytogenetisches Merkmal ist in über 80% der Fälle die chromosomale Translokation t(14;18) (q32;q21), die durch Kopplung an den Immunglobulin-Promotor zu einer Überexpression des anti-apoptotischen bcl-2 Onkogens führt.

Die jährliche Inzidenz beträgt 5-7/100.000, das mediane Erkrankungsalter liegt bei 55-60 Jahren. Männer und Frauen erkranken gleich häufig. Das seltene follikuläre Lymphom Grad 3b wird wie das diffuse großzellige Lymphom behandelt.

Klinisches Bild

Follikuläre Lymphome werden zu über 80% in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Typische Symptome siehe Allgemeiner Teil

Diagnose, wichtigste Differentialdiagnosen und Stadieneinteilung

Siehe Allgemeiner Teil

Prognostische Faktoren

Der FLIPI-Index erlaubt die Unterscheidung in 3 Patientengruppen mit unterschiedlicher Prognose (Niedrigrisiko: 0-1 Faktoren, mittleres Risiko: 2 Faktoren; hohes Risiko: 3-5 Faktoren) [32]. Die einzelnen Faktoren sind:

- >4 befallene Lymphknotenregionen
- LDH-Erhöhung
- Alter > 60 Jahre
- Stadium III oder IV
- Hämoglobin <12g/dl

Therapie

Das Vorgehen richtet sich nach dem Krankheitsstadium:

1. Stadium I und II
Eine lokale Bestrahlung („extended“ oder „involved field“) mit einer Gesamtdosis von mindestens 30 Gy ist in der Lage, lang anhaltende Krankheitsfreiheit und potentielle Heilungen zu erzielen.
2. Stadium III und IV
Bei fehlender Symptomatik ist im fortgeschrittenen Stadium eine abwartende Haltung (watch & wait) indiziert, die Behandlung wird erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome (B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, Einschränkung der Lebensqualität durch Lymphomprogression) eingeleitet [13].

Initiale Zytreduktion durch zytostatische Kombinationstherapie

CHOP: Cyclophosphamid 750mg/m² KO/Tag 1 i.v.
Adriamycin 50mg/m² KO/Tag 1 i.v.
Vincristin 1,4mg/m²/Tag i.v. (max 2mg)
Prednison 100 mg/m² KO Tag 1-5 p.o.

2. Spezieller Teil

MCP:	Mitoxantrone 8mg/m ² KO/Tag 1-2 i.v. Chlorambucil 3x 3mg/m ² /Tag 1-5 p.o. Prednison 25 mg/m ² KO Tag 1-5 p.o.
B(M):	Bendamustin 90mg/m ² /Tag 1-2 i.v. (Mitoxantrone 6mg/m ² KO/Tag 1 i.v.)

Eine Kombination der Chemotherapie mit dem antiCD20-Antikörper Rituximab (jeweils 375 mg/m² pro Zyklus, z. B. R-CHOP) führt zu einem signifikant verlängerten progressionsfreien und Gesamtüberleben und stellt den aktuellen Therapiestandard dar [8, 14].

Wiederholung alle drei (CHOP) oder vier (MCP, B(M)) Wochen für 4-6 Kurse bis zum Erreichen einer Remission. Bei älteren und komorbiden Patienten ist in Niedrigrisikofällen eine Monotherapie mit Chlorambucil (s. CLL) möglich.

Die alleinige Gabe des antiCD20-Antikörpers (Rituximab) führt in ca. 70-80% der rezidivierten folliculären Lymphome zu Remissionen, aufgrund der relativ kurzen Remissionsdauer ist die Antikörper-Monotherapie allerdings ebenfalls Niedrigrisikofällen mit niedriger Tumorlast vorbehalten [23].

Konsolidierung in Remission:

Bei Erreichen einer Remission kann die Applikation von Interferon- α (3x 3-5 Mio. I.E./Woche s.c.) zu einem verlängerten krankheitsfreien Überleben führen, sie ist aber nur in Abhängigkeit vom individuellen Nebenwirkungsprofil indiziert. In klinischen Studien wird die Wirksamkeit einer Rituximab-Erhaltungstherapie geprüft.

Die konsolidierende Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation führt zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überleben; aufgrund fehlender Daten zum Gesamtüberleben (mögliche Spättoxizitäten: sekundäre Neoplasien) ist sie in der Primärtherapie jedoch klinischen Studien vorbehalten [20]. Im Rezidiv führt die myeloablative Konsolidierung dagegen zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Therapie im Rezidiv:

Bei langer Remission evtl. erneute Gabe der Primärtherapie (cave: kumulative Anthrazyklindosis!), ansonsten ist eine nicht kreuzresistente Chemotherapie empfohlen, z. B. FCM in Kombination mit Rituximab:

R-FCM:	Fludarabin 25 mg/m ² /d	Tag 1-3
	Cyclophosphamid 200 mg/m ² /d	Tag 1-3
	Mitoxantron 8 mg/m ² /d	Tag 1
	Rituximab 375 mg/m ² KO	Tag 1 (ggf. Tag 0)

Konsolidierung:

Im Rezidiv führt eine Rituximab-Erhaltungstherapie zu einer deutlich verlängerten Remissionsdauer und stellt den aktuellen Therapiestandard dar [9].

Alternativ kann eine Radioimmuntherapie mit I-131 oder Y-90 gekoppelten anti-CD20-Antikörpern (insbesondere als Konsolidierung nach Chemotherapie-Induktion) eingesetzt werden.

Die potentiell kurative allogene Blutstammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung weist eine hohe Therapie-assoziierte Morbidität auf und sollte bevorzugt in klinischen Studien eingesetzt werden. Insbesondere jungen Patienten im Frührezidiv sollten jedoch in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden.

2. Spezieller Teil

2.1.5 Mantelzell-Lymphom

Definition

Entspricht dem centrocytischen Lymphom der Kiel Klassifikation. Aufgrund der variablen Morphologie ist das Mantelzell-Lymphom erst seit Identifikation der charakteristischen Translokation $t(11;14)(q13;q32)$, als eigenständige Entität akzeptiert. Die Tumorzellen zeigen eine Koexpression von B-Zellmarkern und CD5, im Gegensatz zur CLL aber kein CD23. In nahezu allen Fällen ist eine Cyclin D1-Überexpression nachweisbar.

Die jährliche Inzidenz beträgt 2/100.000, der Altersmedian liegt bei 65 Jahren mit einer Prävalenz des männlichen Geschlechts von ca. 3:1. Mantelzell-Lymphome haben einen rasch progredienten Verlauf mit einer medianen Überlebenszeit von weniger als 3 Jahren.

Klinisches Bild

Das klinische Bild wird durch Lymphknotenvergrößerungen und oft auch eine Splenomegalie bestimmt. Extranodale Manifestationen (z. B. Darmbefall, Meningeosis lymphomatosa) sind häufiger als bei den follikulären Lymphomen. In ca. 80% liegt eine Knochenmarkinfiltration vor, in 20-30% der Fälle werden Lymphomzellen im Blut nachgewiesen.

Wichtigste Differentialdiagnosen

- chronische lymphatische Leukämie
- andere Lymphomsubtypen (z. B. follikuläres Lymphom)

Stadieneinteilung

Siehe Allgemeiner Teil

Diagnostik

Siehe follikuläre Lymphome. Zusätzlich immunhistochemische Bestimmung von CyclinD1 und dem Proliferationsmarkers Ki67 (prognostische Relevanz).

Therapie

Stadium I und II:

Bei hoher Tumorlast ist eine initiale Chemotherapieinduktion indiziert, eine konsolidierende Strahlentherapie kann zu anhaltenden Remissionen führen (siehe follikuläre Lymphome).

Stadium III und IV:

Ein sofortiger Beginn einer zytoreduktiven Therapie (z. B. CHOP) ist indiziert. Die Kombination mit Rituximab führt zu 20-30% höheren Remissionsraten [21]. Die konsolidierende Hochdosis-therapie mit Stammzelltransplantation führt zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [6].

Im Rezidiv sind eine allogene Blutstammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung bzw. bei älteren Patienten eine Radioimmuntherapie-Konsolidierung mit anti-CD20-Antikörpern zu diskutieren. Neuere molekulare Ansätze (Proteasom-Inhibitoren, mTOR-Antagonisten) weisen im Rezidiv eine der Chemotherapie vergleichbare Effektivität auf.

2. Spezieller Teil

2.1.6 Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

Definition

Die diffusen großzelligen B-Zell Lymphome (DLBCL) machen ca 30 % der Neuerkrankungen maligner Lymphome aus [2]. Hierzu gehören nach der Kiel-Klassifikation das zentroblastische, das immunoblastische und das großzellige anaplastische B-Zell-Lymphom, die in der WHO-Klassifikation als Varianten anerkannt sind. Das follikuläre Lymphom Grad 3b (Kiel-Klassifikation: follikuläres zentroblastisches Lymphom, sekundär hochmaligne follikuläre Lymphom), das mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom und das primäre Ergußlymphom / intravasales Lymphom werden wie das großzellige diffuse B-Zell-Lymphom behandelt.

Klinisches Bild

Die klinische Symptomatik ist durch rasch zunehmende Lymphknotenschwellungen oder extranodale Tumorbildung und allgemeine Tumorzeichen bestimmt.

Diagnose, wichtigste Differentialdiagnosen und Stadieneinteilung

Siehe Allgemeiner Teil

Diagnostik

Erstuntersuchung siehe Allgemeiner Teil

Bei Patienten, bei denen eine Hochdosistherapie mit autologem Stammzellsupport geplant ist, sind zusätzlich erforderlich:

- Echokardiographie
- Lungenfunktion mit Diffusionskapazität
- Virusserologie (Hepatitis A, B, C, CMV, Herpes simplex)

Prognostische Faktoren

Folgende Parameter sind mit einer ungünstigen Prognose assoziiert und erlauben die Unterscheidung von vier Patientengruppen mit unterschiedlicher Prognose (IPI: internationaler prognostischer Index)[15]:

- Alter >60 Jahre
- Stadium III und IV
- >1 extranodaler Befall
- schlechter Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2)
- hohe LDH (> oberer Normalwert).

In der Subgruppenanalyse der Patienten ≤ 60 Jahre wird der „age-adjusted IPI“ angewendet, bestehend aus Stadium, Performance Status und LDH. Dabei ist bereits das Vorliegen eines einzigen Risikofaktors prognostisch relevant, allerdings ist die Zahl der Extranodalbefälle lediglich für Patienten >60 Jahre ein unabhängiger prognostischer Faktor. Innerhalb klinischer Studien hat sich darüberhinaus eine sog. „Bulky Disease“ (>7.5 cm Durchmesser) als prognostisch relevant gezeigt. Die Gültigkeit des IPI unter Rituximab-haltiger Therapie (R-IPI) wurde kürzlich bestätigt.

Verlaufskontrollen

Siehe Allgemeiner Teil

2. Spezieller Teil

Therapie

Der primäre Therapieansatz ist kurativ. Mit dem 1976 eingeführten CHOP-Protokoll werden ca. 40% der Patienten geheilt. Intensivere Polychemotherapieprotokolle der so genannten dritten Generation zeigten im randomisierten Vergleich keine Verbesserung der Therapieergebnisse gegenüber dem CHOP-Regime. Verkürzte Chemotherapien (drei bis vier Zyklen, gefolgt von „involved field“ Bestrahlung) sind einer Standard-Chemotherapie mit voller Zykluszahl unterlegen (nur im Stadium I ohne Risikofaktoren sind beide Strategien möglich, wenn eine voll-dosierte Chemotherapie nicht durchführbar ist). Grundsätzlich werden sechs bis acht Zyklen Chemotherapie appliziert. Der Wert einer Bestrahlung ist bislang nicht gesichert. Die Empfehlung einer *konsolidierenden Strahlentherapie* nach einer Chemotherapie mit regulärer Zykluszahl für „Bulky Disease“ stützt sich auf die Ergebnisse einer kleinen randomisierten Studie aus Mexiko mit 88 Patienten. In Deutschland wird der Wert der konsolidierenden Strahlentherapie daher bei initialem Bulky disease oder Extranodalbefall im Rahmen von Studien geprüft und außerhalb von Studien bis auf weiteres empfohlen.

Aufgrund der IPI-Analyse unterscheidet man drei Therapiegruppen:

1. Ältere Patienten (>60 Jahre)

Generell wird bei älteren Patientinnen eine Vorphase-Chemotherapie empfohlen. In Studien mit Rituximab-CHOP-14 wird zusätzlich eine Infektionsprophylaxe mit Acyclovir und Cotrimoxazol empfohlen. Eine Verkürzung der Therapieintervalle einer Chemotherapie mit CHOP von 3 auf 2 Wochen (CHOP-14) bei gleichzeitiger G-CSF-Gabe (Tag 4 bis 12) führt zu einer Verbesserung der Remissionsraten, des ereignisfreien und des Gesamtüberlebens [27]. Vergleichbare Verbesserungen sind mit CHOP-21 in der Kombination mit Rituximab zu erzielen [5]. Die besten Ergebnisse bei älteren Patienten wurden bisher mit 6 Zyklen CHOP-14 in Kombination mit 8 Gaben Rituximab (R-CHOP-14) erzielt [26].

2. Jüngere Niedrig-Risikopatienten

Bei jüngeren Patienten mit niedrigem Risiko (0 oder 1 Risikofaktor entsprechend aalPI) führt die Hinzunahme von Rituximab zu einer signifikanten Verbesserung der Remissionsraten, des ereignisfreien und des Gesamtüberlebens [26]. Dabei lassen sich Patienten mit besonders guter Prognose (IPI 0, keine bulky disease) von denen mit intermediärer, etwas ungünstigerer Prognose abgrenzen. Patienten mit besonders günstiger Prognose erzielten ein ereignisfreies Überleben von 97% nach 34 Monaten [26]. In klinischen Studien wird deshalb eine Reduktion der Chemotherapiezyklenzahl überprüft. Für Patienten mit ungünstigerer Prognose wird in laufenden klinischen Studien die Verkürzung der Therapieintervalle (CHOP-14) prospektiv getestet.

CHOEP (CHOP + Etoposid) ist zwar CHOP überlegen, in der Kombination mit Rituximab sind jedoch beide Regime gleichermaßen wirksam. CHOEP sollte daher CD20-negativen Fällen vorbehalten bleiben.

3. jüngere Hochrisiko-Patienten

Die Kombination der Rituximabgabe mit Chemotherapie ist auch hier der Chemotherapie überlegen. In laufenden Studien werden zur weiteren Verbesserung der Therapieergebnisse eine Dosisintensivierung und Dosisescalation mit Stammzellsupport durchgeführt [24]. Die Datenlage ist momentan allerdings noch zu widersprüchlich, um eine allgemeine Empfehlung auszusprechen. Daher sollten nach Möglichkeit alle Patienten dieser Risikogruppe innerhalb von klinischen Studien behandelt werden.

2. Spezieller Teil

Rezidiv

In Patienten <60 Jahre ist die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl. Radioimmuntherapie und allogene Stammzelltransplantation werden in klinischen Studien geprüft.

2.1.7 Mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom

Definition

Primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphome sind lokal invasive Tumoren des vorderen Mediastinums, die durch zentroblastenähnliche Zellen und durch eine Sklerosierungstendenz gekennzeichnet sind. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt in der dritten Dekade. Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

Klinisches Bild

Im Vordergrund stehen Symptome, die auf den Mediastinaltumor zurückzuführen sind (Atemnot und/oder obere Einflusstauung).

Diagnose: siehe Allgemeiner Teil

Wichtigste Differentialdiagnosen

Andere Mediastinaltumoren wie z.B.:

- M. Hodgkin
- Thymome
- extragonadale Keimzelltumoren
- zentral lokalisierte Bronchialkarzinome

Stadieneinteilung, Erstuntersuchung, prognostische Faktoren, Verlaufskontrollen

Siehe Allgemeiner Teil

Therapie

Die Behandlung erfolgt analog zu den diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen. In den lokalisierten Fällen wird im Anschluss daran eine konsolidierende Strahlentherapie des Mediastinums empfohlen [35].

2.1.8 Burkitt-Lymphom und Präkursor B-lymphoblastisches Lymphom

Definition

Burkitt-Lymphome bestehen histologisch aus monomorphen, mittelgroßen Blasten mit sehr hoher Proliferationsrate. Das endemische afrikanische Burkitt-Lymphom ist zu 95%, das sporadische Burkitt-Lymphom nur zu 20% mit EBV assoziiert. In 80% liegt eine Translokation t(8;14), in 15% eine t(8;22) und in 5% eine t(2;8) vor. Am häufigsten sind Kinder und Jugendliche betroffen. Bei Erwachsenen ist das Burkitt-Lymphom häufig mit einer erworbenen Immundefizienz (HIV-Erkrankung) assoziiert. Extranodalbefall ist häufig (z.B. GI-Trakt, Meningen). Bei leukämischer Verlaufsform wird die Erkrankung als reife B-ALL vom Burkitt-Typ oder Burkitt-Leukämie bezeichnet. Das B-lymphoblastische Lymphom ist die nodale Variante der B-Vorläufer-ALL. Die Abgrenzung zwischen ALL und lymphoblastischem Lymphom erfolgt üblicherweise bei >25% Knochenmarkbefall.

2. Spezieller Teil

Klinisches Bild, Diagnose, wichtigste Differentialdiagnosen

Siehe Allgemeiner Teil und Leitlinien Akute Leukämien

Erstuntersuchung

Siehe Allgemeiner Teil. Zusätzlich ist eine Liquoruntersuchung obligat.

Therapie

Burkitt-Lymphome und lymphoblastische Lymphome können sehr rasch wachsen mit dem Risiko einer Tumorlyse und nachfolgendem Organversagen. Eine sofortige stationäre Behandlung und die rasche Einleitung einer „Vorphase“-Chemotherapie ist anzustreben.

Wegen der hohen Proliferationsrate werden Patienten mit lymphoblastischen und Burkitt-Lymphomen mit Mehrphasenprotokollen ähnlich den akuten lymphatischen Leukämien behandelt. Die Patienten sollten daher an Zentren behandelt werden, die Erfahrung in der Behandlung akuter Leukosen haben. Patienten mit Burkitt-Lymphomen und nodalem Befall im Stadium I und II mit normaler LDH und ohne Liquorbeteiligung sprechen auf konventionelle Schemata nicht schlechter an als solche mit anderen aggressiven Lymphomen. Wegen des hohen Risikos eines ZNS-Befalls ist eine Meningeosisprophylaxe notwendig. In der Regel wird eine intrathekale Methotrexatgabe oder eine prophylaktische Schädelbestrahlung durchgeführt. Der Wert einer frühen Hochdosischemotherapie mit Stammzellersatz ist bislang nicht belegt [33].

2.1.9 HIV-assoziierte Lymphome

Seit Einführung der HAART haben sich die Therapieergebnisse deutlich verbessert, die Therapie wird in Anlehnung an die Standardtherapie durchgeführt [1]. In der Regel wird CHOP empfohlen, die Hinzunahme von Rituximab führt zu höherem Ansprechen, aber auch zu einer potentiell höheren Infektionsrate. Die Prognose wird zusätzlich zu den allgemeinen Risikofaktoren (IPI) von dem Status der Grunderkrankung und dem Erfolg einer gleichzeitig empfohlenen, hochaktiven antiretroviralen Therapie bestimmt [17]. Patienten mit CD4-Lymphozytenzahlen < 400/ml haben eine schlechtere Prognose, die insbesondere durch Infekt komplikationen bestimmt wird.

2. Spezieller Teil

2.2. Maligne Lymphome der T-Zell-Reihe

Wegen ihrer Seltenheit in Mittel- und Westeuropa (ca. 10-15% aller NHL) werden nur die wichtigsten Krankheitsbilder und ihre Besonderheiten im Vergleich zu den häufigeren Lymphomen der B-Zell-Reihe beschrieben.

2.2.1 Kutane T-Zell-Lymphome: Mycosis fungoides/Sézary-Syndrom

Definition

Da in keiner der aufgeführten Lymphomklassifikationen das gesamte Spektrum der kutanen T-Zell-Lymphome berücksichtigt ist, wurde eine spezielle Einteilung erarbeitet [34].

Außerdem erfolgte eine eigene Stadieneinteilung nach dem TNM-System, welche die bisher übliche Einteilung in drei klinische Phasen

1. prämykotische oder „Patch“-Phase
2. infiltrative oder „Plaque“-Phase
3. Tumorphase mit weichen, leicht exulzierenden Geschwülsten

weitgehend ersetzt. 5% der Fälle treten als Sézary-Syndrom auf, das gekennzeichnet ist durch eine diffuse Erythrodermie mit Ausschwemmung charakteristischer Lymphozyten ins periphere Blut. Diagnostik und Therapie erfordern die enge Kooperation zwischen Dermatologen und internistischen Onkologen.

Diagnose

Die Diagnose wird durch den Nachweis atypischer lymphatischer Zellen mit zerebriformem Kern in den befallenen Hautpartien gestellt. Sie können in der Frühphase einen nur geringen Anteil des zellulären Infiltrats in der Haut ausmachen, wodurch die Abgrenzung von chronischen entzündlichen Hautveränderungen schwierig wird. Parapsoriasis en plaque, Parapsoriasis lichenoides und Parapsoriasis variegata gelten als prä maligne Läsionen, die einer engmaschigen Kontrolle bedürfen.

Die Stadieneinteilung erfolgt nach dem TNM-PB-System.

Therapie

Patienten im Stadium T1 haben eine normale Lebenserwartung. Wegen der geringen Patientenzahlen liegen keine randomisierten Therapiestudien vor. Die Stadien-adaptierten Therapieempfehlungen sind nachfolgend aufgeführt [Übersicht in 30]. In der prämykotischen Phase steht die symptomatische Therapie im Vordergrund: Hautpflege, topischer Einsatz von Antipruritika. In den Stadien Ia, Ib, IIa wird eine PUVA-Behandlung (Psoralen + UV-A-Bestrahlung) eingesetzt, alternativ die tägliche Behandlung umschriebener Läsionen mit Carmustin (BCNU). Bei fortschreitender Erkrankung können PUVA in Kombination mit Interferon- α , Acitretin in Kombination mit Interferon- α , Ganzkörper-schnelle Elektronen oder Methotrexat eingesetzt werden. Im Stadium IIb ist eine PUVA-Therapie mit Interferon- α kombiniert mit Röntgenweichstrahlentherapie für einzelne Tumoren indiziert, alternativ Ganzkörper-schnelle Elektronen. Bei fortschreitender Erkrankung im Stadium IIb erfolgt eine Chemotherapie nach dem Knospe-Schema, mit COP oder CHOP. Im Stadium III wird eine extrakorporale Photophorese empfohlen, bei unzureichendem Ansprechen ergänzt durch Interferon- α oder Acitretin oder in Kombination mit Methotrexat.

2. Spezieller Teil

Alternativ können die Therapieempfehlungen für das Stadium IIb versucht werden. In den Stadien IVa und IVb wird eine palliative Chemotherapie, eventuell kombiniert mit Interferon- α und Retinoiden, bei leukämischen Patienten eine extrakorporale Photophorese oder experimentelle Therapien innerhalb prospektiver Studien (z.B. monoklonalen Antikörpern gegen T-Zell Antigene) empfohlen.

Verlaufskontrolle

Klinische Untersuchung der Lymphknoten und der Haut mit Photodokumentation. Zellzählung und Differentialblutbild (Sézary-Zellen) bei leukämischem Befall. Bei viszeralem Befall Kontrolle der entsprechenden Organe durch bildgebende Verfahren.

2.2.2 Periphere T-Zell-Lymphome (nicht anderweitig spezifiziert)

Definition

Zu dieser in der WHO-Klassifikation zusammengefaßten Entität gehören das pleomorphe klein-, mittel- und großzellige T-Zell-Lymphom, das immunoblastische, das T-Zonen- und das lymphoepitheloide (Lennert-)Lymphom der Kiel-Klassifikation. Diese Formen machen zusammen weniger als 5% der NHL aus.

Klinisches Bild, Diagnose und Stadieneinteilung

Siehe Allgemeiner Teil Therapie

Periphere T-Zell-Lymphome verlaufen schlechter als aggressive B-Zell-Lymphome, nicht nur aufgrund der Tatsache, dass die T-Zell-Lymphome meist mit ungünstigen Risikokonstellationen assoziiert auftreten [10]. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit beträgt 14 Monate, die mediane Überlebenszeit drei Jahre. Da bisher keine für T-Zell-Lymphome spezifische wirksame Therapiestrategien identifiziert werden konnten, wird ein den aggressiven B-Zell-Lymphomen entsprechendes therapeutisches Vorgehen empfohlen. Ein sofortiger Beginn mit Anthrazyklin-haltigen Polychemotherapie (z.B. CHOP) ist indiziert, hiermit wird in ca. 60% komplette Remissionen erzielt, jedoch rezidivieren ca. 50% dieser Patienten in den ersten zwei Jahren. Alemtuzumab zeigte in Phase II-Studien hohe Ansprechraten bei allerdings erheblicher Toxizität (Infektionen). Die Ergebnisse einer Rezidivtherapie mit Hochdosischemotherapie und Blutstammzellsupport sind denen von aggressiven B-Zell-Lymphomen vergleichbar. Die Überlegenheit einer primären Hochdosistherapie [3] ist nicht in randomisierten Studien nachgewiesen. Neuere Therapieansätze, d.h. die allogene Stammzelltherapie und die Kombination von CHOP-14 mit Alemtuzumab (A-CHOP-14), werden derzeit in Phase III-Studien überprüft.

Verlaufskontrollen

Siehe 1.

2. Spezieller Teil

2.3 Angioimmunoblastisches Lymphom

Definition

Dieses auch unter der Bezeichnung „angioimmunoblastische Lymphadenopathie“ (AILD) oder „Lymphogranulomatosis X“ bekannte Krankheitsbild hat einen Altersgipfel bei 60 Jahren. Die meisten Patienten befinden sich bei Diagnosestellung in einem fortgeschrittenen Stadium. Als biologische Besonderheit finden sich häufig multiple nichtverwandte Klone in einem befallenen Lymphknoten bzw. Knochenmark, was auf einen oligoklonalen Ursprung hindeutet.

Klinisches Bild

Siehe Allgemeiner Teil. 90% der Patienten leiden an einer massiven B-Symptomatik. Rasch sich verändernde „pseudoentzündliche“ Lymphknotenschwellungen, ausgeprägte Entzündungszeichen (Sturzsenkung, sehr hohes CRP), bereits früh ausgeprägte Anämie, Hypergammaglobulinämie, Hautexanthem und Autoimmunphänomene sind häufiger als bei anderen Lymphomen.

Diagnose

Siehe Allgemeiner Teil

Therapie

Eine einheitliche Therapie für das sehr unterschiedlich verlaufende angioimmunoblastische Lymphom gibt es nicht. Empfohlen wird eine Therapie mit dem CHOP-Schema, durch das in ca. 50% der Fälle eine komplette Remission erreicht wird, die jedoch häufig nur wenige Monate andauert [31]. Erfahrungen mit neueren Purinnukleosiden oder monoklonalen Antikörpern (Alemtuzumab) sind gering. Zur Palliation der meist ausgeprägten B-Symptomatik werden Kortikosteroide, nichtsteroidale Antirheumatika mit oder ohne orale Alkylanzien (Chlorambucil, Cyclophosphamid) sowie T-Zell-Immunsuppressiva (Cyclosporin) eingesetzt.

Verlaufskontrollen

Siehe Allgemeiner Teil. Wegen der sehr unterschiedlichen Verläufe nur eingeschränkt planbar.

2.4 Extranodales NK/T Zell Lymphom vom nasalen Typ

Definition und Basisinformation

In diese Kategorie fallen Lymphome, die auch als immunoproliferative Läsionen (Grad 2 und 3), polymorphe Retikulose, nasales T-Zell-NK-Zell-Lymphom oder letales Mittelliniengranulom bezeichnet werden. Der aggressive Verlauf zwingt meist zum sofortigen Therapiebeginn. Für Patienten in den lokalisierten Stadien wird eine Strahlentherapie empfohlen (komplette Remissionsrate ca. 66%, von denen die Hälfte andauert) [18]. Wegen der hohen Rate systemischer Rezidive wird eine zusätzliche Chemotherapie mit Anthrazyklin-haltigen Polychemotherapie-Schemata (z.B. 6 Zyklen CHOP) empfohlen.

2. Spezieller Teil

2.5 Großzellig-anaplastisches Lymphom (T- und Null-Zell-Typ)

Eine klinisch und histologisch heterogene Gruppe, deren Tumorzellen das CD30-Antigen exprimieren. Die Lymphome des B-Zell-Typs sind in der WHO-Klassifikation als Varianten diffus-großzelliger B-NHL beschrieben; die Lymphome des T- oder 0-Phänotypes umfassen zwei distinkte Gruppen, Lymphome mit ausschließlich kutanem Befall und nodale Lymphome mit klinisch aggressiverem Verlauf, die einen im Vergleich zu anderen aggressiven Lymphomen höheren Anteil an extralymphatischem Befall und systemischen Symptomen zeigen [7]. In einem Teil der Fälle findet sich eine Translokation t(2;5), histologisch korrespondierend mit einer Positivität für das ALK-Antigen p80.

Diagnose und Therapie der nodalen Form entsprechen denen der aggressiven B-Zell-Lymphome, wobei die Prognose der ALK+ (p80+) Fälle unter CHOP-ähnlichen Chemotherapien günstiger ist als die der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome (Untersuchungen vor Rituxmab-Einführung). ALK- Fälle haben eine wesentlich ungünstigere Prognose.

2.6 Vorläufer-T-lymphoblastisches Lymphom

Das T-lymphoblastische Lymphom ist die nodale Variante der T-Vorläufer ALL. Die Abgrenzung zwischen ALL und lymphoblastischem Lymphom erfolgt üblicherweise bei 25% Blasteninfiltration. Der Altersgipfel liegt im Adoleszentenalter mit Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Die Prognose entspricht der T-Vorläufer ALL der entsprechenden Altersstufe. Empfohlen werden Mehrphasenschemata, wie sie bei der ALL zum Einsatz kommen sowie Bestrahlung (speziell bei einem häufigen Mediastinaltumor); durch den Einsatz von Hochdosistherapien mit autologem Stammzell-Support wird die rezidivfreie Überlebenszeit nicht signifikant, die Gesamtüberlebenszeit nicht verbessert [33] (siehe Akute lymphatische Leukämien).

Literatur

1. Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al: Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 15(2001) 1483-91
2. Anderson JR, Armitage JO, & Weisenburger DD: Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann.Oncol* 9 (1998) 717-720.
3. Blystad AK, Enblad G, Kvaloy Set al: High-dose therapy with autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T cell lymphomas. *Bone Marrow Transplantation* 27 (2001) 711-716.
4. Burg G, Dummer R, Kerl H. Classification of cutaneous lymphomas. *Dermatol Clin.* 1994 12(2):213-7.
5. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346 (2002) 235-242.
6. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al: Early Consolidation by Myeloablative Radiochemotherapy followed by Autologous Stem Cell Transplantation in First Remission significantly prolongs Progression-Free Survival in Mantle Cell Lymphoma - Results of a Prospective Randomized Trial of the European MCL Network. *Blood* 105: 2677-2684, 2005
7. Falini B, Pileri S, Zinzani PL, et al: ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome. *Blood* 93 (1999) 2697-2706.
8. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al: The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared to FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas – results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group *Blood* 104: 3064-1071, 2004
9. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al: Maintenance Therapy with Rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of Rituximab, fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (R-FCM) in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas – Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 108(13): 4003-4008, 2006
10. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, et al: Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 92 (1998) 76-82
11. Glass B, Kloess M, Bentz M, et al. Dose-escalated CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) followed by repeated stem cell transplantation for primary treatment of aggressive high-risk non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107:3058-3064.
12. Goodman GR, Burian C, Koziol JA, ert al : Extended follow-up of patients with hairy cell leukaemia after treatment with cladribine. *J Clin Oncol.* 21 (2003) 891-6
13. Hiddemann W, Buske C, Dreyling M, et al: Treatment strategies in follicular lymphomas: current status and future perspectives. *J Clin Oncol.* 23(26):6394-9, 2005

Literatur

14. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al: Front-line therapy with Rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome of patients with advanced stage follicular lymphomas as compared to CHOP alone – results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 106: 3725-3732, 2005
15. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 329 (1993) 987-94
16. Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. (2001) World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France, IARC Press
17. Kaplan LD: Clinical management of human immunodeficiency virus infection. *J Natl Cancer Inst* 336 (1998) 141
18. Kim GE, Cho JH, Yang WI, et al: Angiocentric lymphoma of the head and neck: patterns of systemic failure after radiation therapy. *J Clin Oncol* 18 (2000) 54-63
19. Leblond V, Levy V, Maloisel F, et al: Multicenter, comparative trial of fludarabine and the combination of cyclophosphamide-doxorubicin-prednisone in 92 patients with Waldenström macroglobulinemia in first relapse or with primary refractory disease. *Blood* 98 (2001) 2640-2644
20. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, et al: Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma - results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 104: 2667-2674, 2004
21. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al: Immuno-Chemotherapy with rituximab and CHOP significantly improves response and time to treatment failure but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma – Results of a prospective randomized Trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 23: 1984-1992, 2005
22. Magrath I, Adde M, Shad A et al.: Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 14 (1996) 925
23. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 16 (1998) 2825-33
24. Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, Delwail et al. T1 - Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *New Engl Journ Med* 2004; 350:1287-1295.
25. Molica S, De Rossi G, Luciani M, et al: Prognostic features and therapeutical approaches in B-cell chronic lymphocytic leukaemia: an update. *Haematologica* 80 (1995) 176-93
26. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP like chemotherapy with rituximab vs CHOP like chemotherapy alone in young patients with good prognosis aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Results of a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncology* 2006; 7:379-391

Literatur

27. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104(3):634-41.
28. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104(3):626-33.
29. Reyes F, Lepage E, Ganem G, et al: ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med.* 2005 Mar 24;352(12):1197-205.
30. Siegel RS, Pandolfino T, Guitart J, et al: Primary cutaneous T-cell lymphoma: review and current concepts. *J Clin Oncol* 18 (2000) 2908-2925
31. Siegert W, Agthe A, Griesser H et al.: Treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD)-type T-cell lymphoma using prednisone with or without the COPBLAM/IMVP-16 regimen. A multicenter study of the Kiel Lymphoma Group. *Ann Intern Med* 117 (1992) 364
32. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104: 1258-1265
33. Sweetenham JW, Santini G, Quian W, et al: High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional-dose consolidation/maintenance therapy as postremission therapy for adult patients with lymphoblastic lymphoma: results of a randomized trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the United Kingdom Lymphoma Group. *J Clin Oncol* 19 (2001) 2927-36
34. Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al: EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 90 (1997) 354-71
35. Zinzani PL, Martelli M, Bendandi M, et al: Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 89 patients treated with MACOP-B chemotherapy and radiation therapy. *Haemologica* 86 (2001) 187-191

Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Martin Dreyling (Korr.)

Medizinische Klinik III
Klinikum Großhadern
Ludwigs-Maximilians-Universität
Marchioninstr. 15
81377 München
e-Mail: martin.dreyling@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Wolfgang Hiddemann

Medizinische Klinik III
Klinikum Großhadern
Ludwigs-Maximilians-Universität
Marchioninstr. 15
81377 München
e-Mail: sekrmed3@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Abteilung Hämatologie und Onkologie
Universitätsmedizin Göttingen
37099 Göttingen
e-Mail: lorenz.truemper@med.uni-goettingen.de

Prof. Dr. med. M. Pfreundschuh

Medizinische Klinik u. Poliklinik
Universitätsklinik des Saarlandes
Oskerortstraße
66424 Homburg
e-Mail: michael.pfreundschuh@uniklinikum-saarland.de

Notizen
